

ARTÍCULO DE REVISIÓN

INTERACCIÓN FISIOLÓGICA DE LA HORMONA ERITROPOYETINA, RELACIONADA CON EL EJERCICIO FÍSICO EN ALTITUD MODERADA Y ALTA

PHYSIOLOGICAL INTERACTION OF THE ERYTHROPOIETIN HORMONE, RELATED TO PHYSICAL EXERCISE IN MODERATE AND HIGH ALTITUDE

Martha Bernal García^{1*}, Shirley Cruz Rubio²

¹ Odontóloga, Especialista en Docencia Universitaria. Profesora Titular. Grupo de Investigación Bioética y educación en salud. Universidad de Boyacá, Tunja - Colombia.

² Bacterióloga, Magíster en Educación. Profesora Asociada. Grupo de Investigación de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Boyacá. Tunja Colombia.

* Correo electrónico: mibernal@uniboyaca.edu.co

Fecha de recepción: 01 - 08 - 13

Fecha de aceptación: 13 - 12 - 13

Citar este artículo así:

Bernal M, Cruz S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. Revista Investig. Salud Univ. Boyacá. 2014; 1(1): 73 - 96

RESUMEN

Objetivo. Identificar la interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. Dado el auge de diversas estrategias metodológicas de entrenamiento utilizadas especialmente en las comunidades deportivas de algunos deportes como el ciclismo y el atletismo entre otros, para mejorar el rendimiento de los atletas y sus marcas, es necesario revisar la importancia del efecto hipóxico del entrenamiento

en alturas medias y altas en la estimulación retroactiva de la eritropoyetina, con las consecuencias cardiocirculatorias y respiratorias confrontadas a la resistencia aeróbica y el aporte *de oxígeno a los tejidos, porque* pueden retrasar el inicio de la fatiga frente al ejercicio físico.

Metodología. Se hizo una búsqueda en las bases de datos Medline, Lilacs, Redalyc, Pubmed y libros en archivos digitales y físicos, así como artículos de estudios seleccionados a conveniencia sobre el tema, aplicando periodos límites, con combinación de términos seleccionados. En la presente revisión se utilizaron 77 referencias.

Conclusiones. Debido a las bondades de las respuestas fisiológicas de la eritropoyetina en la exposición a la altura para realizar ejercicio físico, constituyen un método natural y lícito de alcanzar el mismo objetivo que el dopaje sanguíneo: incrementar la capacidad de transportar oxígeno de la sangre y, con ello, el rendimiento deportivo.

Palabras clave: eritropoyetina, altitud, glóbulos rojos, ejercicio físico, resistencia. (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Objective: Identify the physiological interaction of the eritropoyetina hormone, which is related with the physical exercise in a high and moderate altitude. Taking into the account the different methodological strategies training's boom worked specially in sporting communities of some sports such as cycling and athletics among others, to improve the capacity of the athletes and their records, it is necessary to check the hipoxico effect of the training in medium and high heights with the retrospective stimulation of the eritropoyetina, with the respiratory and cardioblood vessel consequences which must be faced to the aerobic resistance and the contribution of oxygen to the tissues, because they could postpone the fatigue's beginning with the physical exercise.

Methodology. A literature search was conducted on Medline, Lilacs, Redalyc and Pubmed databases, virtual libraries, digital and paper books. as well as articles manually selected about the topic of interest. The search was conducted applying specific time periods, with combinations of selected terms. In this review, 77 references were included.

Finding: When being exposed to do physical practices under high – altitude conditions the eritropoyetina hormone provides a natural and legal method to increase the capacity to carry oxygen to the blood, which are exactly the same properties of blood doping, hence, the athletic performance increases.

Key words: eritropoyetina, altitude, red blood cells, physical exercise, resistance. (Source: DeCS)

INTRODUCCIÓN

El entrenamiento en la altura moderada juega un papel importante en la etapa preparativa del deportista, y constituye un medio esencial para el desarrollo de las capacidades de resistencia física y aeróbica de los atletas, para mejorar el rendimiento en las competiciones previstas en altitudes inferiores. En los medios deportivos comúnmente puede ser llamado entrenamiento en hipoxia natural al entrenamiento en altura; no obstante, la respuesta del cuerpo humano a la hipoxia puede variar, no solamente por el estrés hipóxico propiamente dicho, sino por las respuestas fisiológicas graduales de la adaptación y la aclimatación (1-3). Algunas de esas respuestas tienen particular interés en los niveles de los parámetros sanguíneos, al activar los mecanismos de retroacción de eritropoyetina-eritropoyesis Vs. consumo máximo de oxígeno (O₂) y la resistencia aeróbica; la circulación sanguínea, que en respuesta a la hipoxia estimula el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) para ampliar el flujo en los lechos capilares tisulares, y el músculo,

que desencadena mecanismos de compensación, activando los procesos bioquímicos y metabólicos de la glucólisis anaerobia.

Con el objetivo de aumentar el rendimiento físico a expensas del incremento de la masa eritrocitaria, la concentración de hemoglobina y la resistencia física, como respuesta a un *síndrome de adaptación*, los deportistas utilizan diferentes estrategias, naturales y lícitas (entrenamiento en altura) o ilegales (que van desde la autotransfusión de paquete de eritrocitos hasta la utilización de eritropoyetina).

El propósito de la presente revisión fue determinar aspectos relevantes de las interacciones fisiológicas de la hormona eritropoyetina sérica endógena, relacionadas con el ejercicio físico en altura.

METODOLOGÍA

El presente artículo es producto de análisis, abstracción y síntesis en torno a temas de interés ligados al trabajo de investigación “Eri-

tropoyetina endógena en deportistas ciclistas a diferentes alturas sobre el nivel del mar”.

Se buscó en las bases de datos Medline, Ovid SP, ScienceDirect, Lilacs, Redalyc, Pubmed, Article selection base con level of evidence, libros en archivos digitales y físicos, *Journal of Medicine and Science in Sports*, Springer link, Sport Medicine, librerías y bibliotecas virtuales en descriptores en ciencias de la salud de Bireme y en *Medical Subjects Headings*, así como artículos de estudios seleccionados a conveniencia del tema.

Con una ventana de tiempo personalizada en los rangos desde 1990 hasta 2013, utilizando la palabra clave “eritropoyetina” en español e inglés y su combinación con las siguientes palabras: ejercicio físico y altura, deporte y altitud, entrenamiento y altitud, hipoxia y altitud, hipoxia y ejercicio físico, rendimiento deportivo, dopaje sanguíneo y deporte, dopaje genético, dopaje y deporte. Se obtuvieron 4.234 resultados, disponibles en resúmenes y textos completos, filtrando 77 referencias según el interés del presente escrito, con predominio en las comunicaciones de los artículos científicos, seguidas por las de textos especializados.

Las secciones que se presentan en el tema de revisión, esbozan aspectos relevantes del interés por la altitud, la eritropoyetina y el deporte, y los mecanismos fisiológicos de la

eritropoyetina en la regulación frente a la exposición altitudinal.

Interés por la altitud, la eritropoyetina y el deporte

El interés por la altitud viene desde el siglo XVII, en relación con la influencia de la reducción de la presión atmosférica sobre la actividad física. Según publicaciones de Jacques Poortmans (4) y del médico alemán, profesor universitario e investigador Wildor Hollmann (5), el fisiólogo Bert (suizo) empezó serios estudios investigativos en 1878 sobre dicha influencia, atribuyéndole todos los efectos de la altitud. Surgieron después otros estudios y publicaciones de libros sobre la fisiología en altitud elevada, en 1897 y 1903, con autores representativos como Mosso y Cohnheim. Entre la primera y segunda guerra mundial, fueron protagonistas los estudios sobre altitud elevada realizados por especialistas alemanes en medicina de la aviación como Luft, Balke, Benzinger, Gauer, Hartmann, Hepp, Kramer, Noell, Opitz, Escarola y Schneider, quienes demostraron un gran conocimiento fisiológico y clínico del ejercicio físico y la altitud. Los estudios de Verzar (1945) y Muralt (1948) publicaron los hallazgos sobre los cambios fisiológicos en condiciones de hipoxia (6).

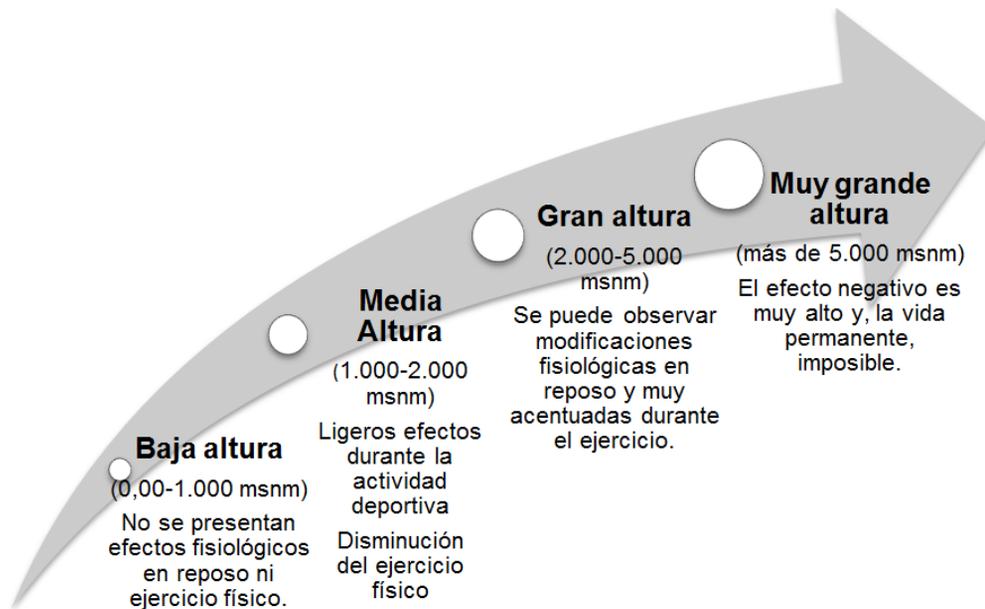
Las primeras experiencias del entrenamiento en gran altitud para mejorar el desempeño deportivo, se llevaron a cabo en los años 50

en patinadores de velocidad de origen soviético. En 1956, Brendel publicó estudios sobre la estancia en gran altitud, a raíz de los resultados de los Juegos Panamericanos celebrados en 1955 en México. En 1957, Pugh y, en 1964, West hicieron estudios del entrenamiento en gran altitud. En 1984, Pauhd (7) escribió sobre la primera reacción de la comunidad médico-deportiva cuando se dio a conocer la sede para los Juegos Olímpicos de 1968, en México. Hubo más de una década de interés científico sobre el rendimiento deportivo y la altitud, por las evidencias en estas dos justas de deportistas entrenados a moderada y gran altitud, con marcas sor-

prendentes en pruebas de velocidad, salto, medio fondo y lanzamiento, entre otras (8,9).

Con base en estos intereses, Terrados (10-12) expuso criterios para la clasificación de la altura, según factores de latitud, temperatura del ambiente y predisposición de los individuos, incluyendo los criterios biológicos en reposo y ejercicio físico. En la figura 1 se sintetizan las agrupaciones de los diferentes niveles de altura en metros sobre el nivel del mar (msnm), con características de los efectos fisiológicos. Estos límites son aceptados en estudios de fisiología de la altura (9).

Figura 1. Clasificación de la altura



Sin embargo, en los medios deportivos se denomina 'altitud moderada' al nivel situado entre 1.500 y 3.000 msnm. Para la mayoría de los estudios sobre el entrenamiento en altitud, la altura ideal es alrededor de 2.000 msnm (6).

Eritropoyetina y deporte

La eritropoyetina es la hormona principal que regula la eritropoyesis (13), y estimula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides (14). Es una alfa globulina fuertemente 'glucosilada' (*glycosilated*), que se encuentra compuesta por 165 aminoácidos y 4 cadenas de carbohidratos; su peso molecular aproximado es de 34.000 Da (15,16). La eritropoyetina fue aislada y purificada por primera vez en 1977 y su gen fue identificado en humanos en el brazo corto del cromosoma 7, en 1985. Las concentraciones de eritropoyetina se expresan en unidades internacionales (IU); como medida de la actividad biológica, se considera que 1 IU corresponde a 7,6 ng de eritropoyetina. El rango normal de concentración promedio de eritropoyetina en sujetos sanos, es de 10 a 30 mIU/ml (16-19).

Mirand y Prentice observaron que en ratas con hipofisectomía y nefrectomía, se producía eritropoyetina en respuesta a la hipoxia, lo cual indicaba que otros órganos, además del riñón, pueden producir dicha sustancia. En 1959, Jacobson, *et al.*, establecieron que

el riñón es el principal órgano que interviene en la producción de esta hormona. En 1977, en los estudios de Zanjani, *et al.*, se reportó que el hígado es el principal órgano productor de eritropoyetina en el feto (20). A finales de los años 80, en las publicaciones en general se sostenía que el hígado contribuye con el 5 % del total de eritropoyetina circulante (21). En el sistema nervioso central, esta hormona actúa sobre la función de los neutrófilos y tiene un papel neuroprotector, previniendo la muerte neuronal por hipoxia (22); en el sistema reproductor femenino, induce angiogénesis, mientras que en el corazón parece tener efectos protectores sobre el miocardio (23).

El entrenamiento en altura con fines de incrementar el rendimiento físico, ha sido extensamente utilizado por atletas y entrenadores (24-30). Hacia los años 70 se inició la administración de transfusiones de sangre a deportistas de resistencia, como la forma más fácil y rápida de aumentar el número de glóbulos rojos, con el fin de aumentar la cantidad de O₂ transportado por la sangre y utilizado por los músculos. Esta práctica fue abandonada años después, por el alto riesgo de complicaciones infecciosas y metabólicas (31).

En las dos últimas décadas, varios estudios han demostrado que el entrenamiento en altitud puede mejorar la resistencia cuando la competencia se lleva a cabo a nivel del

mar. Si los atletas viven y entrenan en alturas superiores a 2.500 msnm durante el tiempo necesario, aumentan sus valores de eritropoyetina, el número de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina (31). Para ello, el organismo cumple un importante proceso de adaptación, que le permite modificar su actividad y funciones, en relación con cambios que se producen en el medio interno, influenciados por cambios en el medio externo. Esta capacidad de adaptación es la base de las modificaciones que dan lugar a la mejora del rendimiento físico con el entrenamiento. El ser humano se caracteriza por su funcionamiento aerobio, siendo muy sensible a las variaciones en las concentraciones de O₂ del aire y la sangre (32).

Todo lo anterior implica que la estancia en altura constituye un método natural y lícito de alcanzar el mismo objetivo que el dopaje con eritropoyetina exógena, como es el incremento de la capacidad de transportar O₂ de la sangre y con ello, el rendimiento deportivo. El incremento del hematocrito no necesariamente garantiza un mejor rendimiento físico; de hecho, algunas poblaciones autóctonas de regiones situadas a gran altura no presentan unos valores de hemoglobina en sangre especialmente elevados, y no por ello dejan de mostrar una gran capacidad de trabajo físico en esa atmósfera hipóxica. Estos hechos llevaron a los fisiólogos Winslow y Monge a afirmar que una policitemia exce-

siva no aporta beneficio fisiológico alguno y sólo constituye un fenómeno fortuito (33).

Después del éxito en la clonación del gen de la eritropoyetina, comenzó el uso terapéutico de la eritropoyetina alfa, inicialmente en Europa y posteriormente en Estados Unidos. Por las ventajas en el desempeño deportivo, ha sido ilícitamente utilizada por algunos deportistas a partir de los años 90; por esto ha ingresado en la lista de dopaje de la *World Ant-Doping Agency*, WADA. Su uso es, por lo tanto, prohibido en el deporte competitivo (34). En los últimos 20 años el desarrollo de las técnicas de ADN recombinante, ha permitido la síntesis de compuestos cada vez más sofisticados, desde la eritropoyetina alfa hasta el Hematide® (péptido sintético) de difícil detección en sangre.

Teóricamente, la administración de eritropoyetina humana o recombinante a deportistas, tiene los mismos efectos que la reinfusión de glóbulos rojos, como es incrementar el volumen de la masa eritroide y aumentar así la capacidad de transporte de O₂ de la sangre con un beneficio ergogénico para el deportista. Sin embargo, existen complicaciones asociadas al uso de eritropoyetina, entre las cuales se reportan las relacionadas con el aumento en la concentración de eritrocitos, en algunos casos hasta 60 %, sin el desplazamiento a altitudes que generen estados hipóxicos; el aumento de la viscosi-

dad de la sangre y el recuento de plaquetas son dos factores que favorecen la generación de trombos, con los posteriores riesgos de embolia cerebral o pulmonar e infarto, acrecentados por la deshidratación con el ejercicio intenso; además de las anteriores, están las crisis de hipertensión y convulsiones (35).

La formación de anticuerpos neutralizadores antieritropoyetina es otro importante efecto adverso reflejado en la aparición de estados aplásicos puros de células rojas (36), principalmente en quienes se ha administrado eritropoyetina alfa o eritropoyetina beta y en la reacción cruzada con darbepoetina alfa. El diagnóstico de esta entidad se hace principalmente por la presentación clínica, la disminución del recuento de reticulocitos, generalmente inferior a $10.000/\text{mm}^3$, la ausencia de precursores eritrocitarios en el aspirado de médula ósea y la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina (37).

La eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) se utiliza ilícitamente para mejorar el rendimiento en los deportes de resistencia (38). Son varios los casos de deportistas que han acudido a la práctica ilegal del dopaje. Entre los más publicitados se encuentran el de Lance Armstrong, quien utilizó eritropoyetina de primera generación en 1999, y el de la ciclista española Maribel Moreno. En el primer caso de dopaje en los juegos olímpicos de Pekín, Bernhard Kohl (quien vistió

el maillot de rey de la montaña en el año 2008) dio resultados positivos para el activador continuo del receptor de eritropoyetina (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator*, CERA) y fue suspendido por dos años por la agencia austriaca de antidopaje. Otros pedalistas con resultados positivos para CERA fueron el italiano Riccardo Ricco, el colombiano Moisés Dueñas Nevado, el portugués Nuno Ribeiro y los españoles Isidro Nozal y Héctor Guerra, corredores del equipo ciclista Liberty Seguros; Mikel Astarloza (puesto 11 en el Tour de Francia de 2009) también presentó resultados positivos en rhEPO y, en el mundial de ciclismo en Suiza en 2009, Valverde fue sancionado por resultados positivos para eritropoyetina. Aunque el ciclismo es el deporte con mayores casos de dopaje reportado, en otras disciplinas se han presentado episodios de gran repercusión, como son el fútbol y el esquí de fondo (39,40).

Mecanismos fisiológicos de la eritropoyetina en la regulación frente a la exposición altitudinal

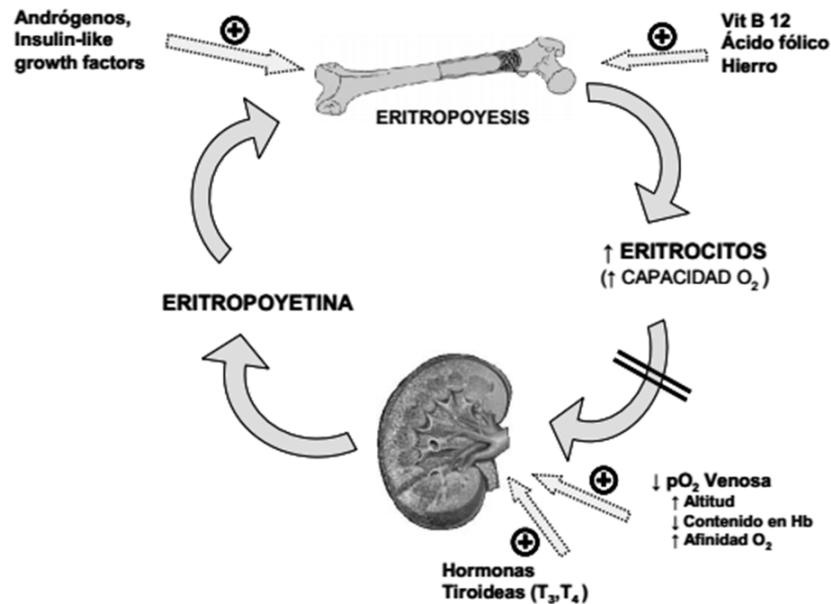
El principal estímulo para la liberación de eritropoyetina es la disminución del contenido de O_2 en los tejidos (hipoxia). El resultado final es el aumento en la cantidad de eritrocitos para tratar de corregir la hipoxia tisular (41). Las investigaciones han demostrado que parte de la adaptación cuando el entrenamiento se lleva a cabo a grandes altitudes, consiste en una mayor liberación de

eritropoyetina que, a su vez, estimula la producción de más glóbulos rojos e incrementa el transporte de O_2 por la sangre (42), lo que garantiza que el mecanismo aerobio se refleje en la capacidad atlética, especialmente en deportes aeróbicos.

Como una de las principales citocinas (43), la eritropoyetina activa la producción de glóbulos rojos mediante la inducción a la proliferación y a la diferenciación de la célula progenitora eritroide en la médula ósea. La eritropoyetina es sintetizada por las células renales que controlan la concentración de oxígeno en la sangre. Una disminución de O_2 en la sangre significa un nivel más bajo de lo óptimo de eritrocitos, cuya función es trans-

portar el O_2 formando un complejo con la hemoglobina. Por medio del factor de transcripción sensible al O_2 , HIF-1 α , las células renales responden a los niveles bajos de O_2 mediante la síntesis de más eritropoyetina, la cual es secretada a la sangre. A medida que el nivel de eritropoyetina se eleva, más y más progenitores eritroides se salvan de la muerte, lo que permite que cada uno produzca ≈ 50 o más glóbulos rojos en un mismo período de sólo dos días (42,43). El mecanismo molecular de esta producción está dado por el factor regulador de la homeóstasis del O_2 , el factor inducible por la hipoxia, HIF-1 α (44-47), que adapta el organismo mediante acciones de retroalimentación, representadas en la figura 2.

Figura 2. Regulación por retroalimentación de la producción renal de eritropoyetina basada en el suministro de O_2 a los tejidos y sitios de acción de otras hormonas de estimulación de la eritropoyesis (48)



La hipoxia induce la activación por transcripción de los genes de la eritropoyetina y el incremento de esta induce la producción de eritrocitos (49). La eritropoyetina en el organismo actúa de tres formas bien definidas: autocrina, endocrina y paracrina. La acción endocrina se inicia en el riñón en las células endoteliales de los capilares peritubulares, situados en la corteza y la médula renales, donde la hipoxia da lugar a un incremento en la expresión de eritropoyetina por la acción del factor 1 inducible por hipoxia. La activi-

dad paracrina se evidencia en las neuronas cerebrales, donde las células que producen eritropoyetina están en estrecha vecindad con las células receptoras. Finalmente, algunas células cerebrales, en determinadas condiciones como la isquemia tisular, producen su propia eritropoyetina, lo cual refleja su acción autocrina (50).

La disminución de disponibilidad de oxígeno ocasiona aumento de los niveles de eritropoyetina. El aumento de eritropoyetina, a su

vez, estimula la síntesis de hemoglobina para mejorar el aporte de O_2 y, en el caso de un deportista, optimizar el rendimiento físico. Sin embargo, los cambios en el volumen sanguíneo y la actividad eritropoyética, ocurren ante modificaciones en la presión parcial del oxígeno (pO_2); bajo diferentes tipos de exposición a la hipoxia, el equilibrio de este mecanismo puede modificarse por varios factores que alteran el contenido de O_2 de la sangre arterial. Se plantea que en la regulación de la producción están implicadas las prostaglandinas PGE-2 y PGE-12, que se elevan en la hipoxia y estimulan la síntesis de eritropoyetina. Asimismo, la adenosina se eleva en estados de hipoxia e induce la producción de eritropoyetina, de igual manera que los andrógenos aumentan la sensibilidad de los precursores de la eritropoyetina (51,52).

Existen diferentes tipos de mecanismos fisiológicos que el organismo emplea cuando se enfrenta a una situación de hipoxia (53), entre los cuales se destacan los siguientes conceptos.

Acomodación. Es la respuesta inicial a la exposición aguda a la hipoxia de altura y se caracteriza por aumento de la frecuencia respiratoria y de la cardíaca (53,54).

Aclimatación. Es el proceso de aumento en la eritropoyesis; se amplía la concentración de hemoglobina y mejora la capacidad de transporte de O_2 . Se le conoce también como aclimatación adquirida (54).

Adaptación. Es el proceso de aclimatación natural en el cual entran en juego las variaciones genéticas y la aclimatación, que les permiten a los individuos vivir sin dificultad en la altura (55-58).

Estos conceptos conducen a respuestas que varían con los individuos y en los ajustes fisiológicos de algunos sistemas corporales, que a continuación se presentan.

Respuesta individual

En los estudios de Ri-Li, Witkowski, *et al.*, Richalet, y Souberbielle, *et al.*, se demostró la variabilidad de la respuesta frente a la hipoxia inducida por la altitud en términos de la producción de eritropoyetina, la cual presenta desde valores bajos de la hormona antes de la exposición hasta 134 veces sus valores basales ante el mismo estímulo (59).

Tiempo mínimo de estimulación y pico máximo de eritropoyetina. El aumento en la tasa de eritropoyesis ocurre desde el primer día de estancia en la altura, más sus efectos reales tardan más tiempo en hacerse evidentes, entre 4 y 7 días en promedio.

Por otra parte, este aumento en la tasa de eritropoyesis es mayor en cuanto mayor es el grado de hipoxia. Algunos investigadores sugieren que no se puede decir que se ha producido adaptación hematológica completa, sino hasta que una persona que se ha

desplazado a una altura entre 2.000 y 3.000 m, alcance niveles de hemoglobina comparables con los de los residentes habituales. Así, teniendo en cuenta que con la exposición a altura moderada (entre 1.700 y 3.000 msnm) los niveles de hemoglobina aumentan en 1 % por semana, son necesarios casi tres meses para que residentes y no residentes alcancen niveles comparables de hemoglobina. La exposición a una carga hipóxica pequeña pero suficiente como para producir una estimulación de la producción de eritropoyetina, va a dar lugar a un pico máximo de eritropoyetina en poco tiempo, mientras que una gran carga hipóxica va a dar lugar a que el pico máximo de eritropoyetina tarde más tiempo en producirse. Así, a mayor altitud se consiguen valores más altos de eritropoyetina y continúan aumentando después del fin de la hipoxia, alcanzando el pico máximo prácticamente tres horas después del fin de la exposición a la altitud (60,61).

Aclimatación a la altitud y respuestas adaptativas. Al nivel del mar la presión barométrica media es de 760 mm Hg. A 3.042 m, la lectura del barómetro es de 510 mm Hg. El porcentaje de O₂ del aire, que es aproximadamente de 21 %, no cambia, pero la densidad del aire y por consiguiente del O₂, sí lo hace. La aclimatación a corto plazo se suele completar en dos semanas; durante el viaje a la zona de más altitud, hay una elevación de la frecuencia cardiaca en reposo durante una o dos semanas, aunque puede

haber una corta depresión a mitad de la primera semana. El descenso de la frecuencia cardiaca en reposo hasta los valores basales, es una medida de la aclimatación (62,63).

A una altura de 1.520 m, la VO₂ máxima, se reduce en 5 %, aproximadamente, y, a 1.976 m, se reduce en 7,5 %, aproximadamente. La reducción de la cantidad de O₂ significa que puede realizar menos trabajo. Los records de las pruebas de tiempo en el ciclismo se suelen lograr a cierta altitud debido a que la reducción de la capacidad de trabajo está más que compensada por la reducción de la resistencia del aire. Pero los atletas que practican deportes con menos ejercicio aerodinámico, como pueden ser los corredores, tienen peores resultados en las actividades aeróbicas a una altitud elevada (63-65).

Se considera al ejercicio físico como un estrés impuesto al organismo, al cual éste responde con un *síndrome de adaptación*, cuyo resultado podrá ser el rendimiento deportivo. En el ejercicio físico se producen dos tipos de adaptaciones.

1. *Adaptación aguda:* es la que tiene lugar en el transcurso del ejercicio físico.
2. *Adaptación crónica:* es la que se manifiesta por los cambios estructurales y funcionales desencadenados por las adaptaciones agudas (cuando el ejercicio es repetido y continuo); por ejemplo,

aumento del número de mitocondrias en las células musculares, cardiomegalia, incremento del consumo máximo de O_2 (VO_{2max}), disminución de la frecuencia cardíaca e incremento de la capacidad de oxidación del músculo (66).

Respuestas respiratorias. Después de ascender a una altitud elevada por primera vez, la respiración puede aumentar hasta un 65 %, elimina dióxido de carbono e incrementa el pH de la sangre que, a su vez, inhibe la ventilación pulmonar. La inhibición va desapareciendo con el tiempo, pero más tarde las frecuencias pueden aumentar de nuevo, hasta en 50 % por encima de lo normal (63). Como reacción, los riñones excretan más iones bicarbonato, el transporte de O_2 se ve ligeramente debilitado porque la saturación de hemoglobina en la altitud se reduce en forma leve; el gradiente de difusión que permite el intercambio de O_2 entre la sangre y los tejidos activos se reduce sustancialmente con la altitud, por lo que el consumo de O_2 se dificulta. Esto se compensa parcialmente por una reducción del volumen de plasma, al concentrar los glóbulos rojos y permitir que se transporte una mayor cantidad de O_2 por unidad de sangre. El consumo máximo de O_2 disminuye al reducirse la presión atmosférica. Cuando la presión parcial de O_2 se reduce, el VO_{2max} disminuye a un ritmo creciente (42,65, 67).

Paralelo a lo anterior, se produce hemoconcentración y aumento del hematocrito, lo que implica aumento de la capacidad de transporte de O_2 arterial. Después de cuatro horas de la llegada a altitud, por efecto de la hipoxia comienza a producirse la liberación de eritropoyetina en la corteza renal, alcanzando su máximo nivel sanguíneo alrededor de las 48 horas. Por acción de la eritropoyetina, a los cinco días se evidencia un aumento del número de reticulocitos circulantes. Otro mecanismo adaptativo a la altitud, que facilita la entrega de O_2 a los tejidos, es el aumento de la concentración del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) en el glóbulo rojo. Esta molécula compite con el O_2 por unirse a los sitios en la hemoglobina, facilitando así la descarga del mismo desde la sangre a los tejidos. Este efecto puede verse atenuado por la alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación (68,69).

Respuestas cardiovasculares del gasto cardíaco y la hipertensión pulmonar. Durante la práctica de ejercicios submáximos a grandes alturas, el cuerpo incrementa el gasto cardíaco, aumentando la frecuencia cardíaca, a fin de compensar el gradiente de presión que facilita el intercambio de O_2 .

Durante esfuerzos máximos, el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca son menores, produciendo un menor gasto cardíaco. Esto, combinado con un menor gradiente de presión, dificulta seriamente el aporte y

el consumo de O_2 . Por tanto, las condiciones hipobáricas limitan significativamente el aporte de O_2 a los músculos, lo que reduce la capacidad para llevar a cabo actividades aeróbicas de gran intensidad.

Durante la práctica de ejercicios en altitud, la tensión arterial en las arterias pulmonares aumenta. Estos cambios se observan tanto en sujetos aclimatados como no aclimatados. La causa no se conoce totalmente, pero se supone que esta condición indica la existencia de algunos cambios estructurales en las arterias pulmonares añadidos a la vasoconstricción hipóxica. La difusión pulmonar no se ve muy afectada por la altitud. Esto es atribuible al aumento de la ventilación, lo cual permite un mayor flujo de sangre a las regiones superiores de los pulmones, incrementándose el área total de interfaz entre la sangre y los pulmones (42).

DISCUSIÓN

Schmidt, *et al.* (70), investigaron los efectos del ejercicio sobre la eritropoyetina en plasma, considerando tres estudios: los de Eckard, *et al.*, con estancias de algunas horas en una cámara hipobárica y el resultado de elevación notable de eritropoyetina en suero; los de Milledge y Costas con los miembros de una expedición al Himalaya, quienes después de un rápido aumento de los valores de eritropoyetina, presentaban disminución durante la segunda mitad de su

exposición a la altura; y el contraste con los estudios de Winslow, *et al.*, que encontraron bajas concentraciones de eritropoyetina en la sangre de nativos de zonas altas de Nepal y Chile, similares a las de los sujetos que viven a nivel del mar. Se concluyó que las razones de la adaptación de la eritropoyetina en respuesta a la hipoxia crónica no se conocen y se atribuyeron a otros procesos de adaptación, como el aumento de la concentración de la hemoglobina o valores de pH más bajo.

En 1996, Savourey, *et al.* (71), estudiaron los cambios fisiológicos inducidos por la preadaptación a la altura en siete sujetos sometidos a la aclimatación a 4.350 msnm seguida de aclimatación intermitente en una cámara hipobárica activa (5.000 m hasta 8.500 m); luego, pasaron 25 días en el Himalaya, y se estudió la eritropoyetina en reposo y ejercicio, en normoxia e hipoxia. Antes de la preadaptación a la altura, después del periodo de aclimatación y después de la expedición, la eritropoyetina se incrementó solo después del periodo de aclimatación, demostrándose que dicha combinación continua de preadaptación, aclimatación intermitente y preadaptación, permitió a los escaladores una a dos semanas de estancia en la montaña sin inconvenientes clínicos.

En esos contextos expuestos, es importante confrontar el comportamiento diferente en respuesta altitudinal de la eritropoyetina (72-74), en situaciones de exposición en medios

artificiales o naturales, por una parte aguda, que presenta inmediatos cambios cardiovasculares y respiratorios en reposo y ejercicio, que en el tema de interés de esta revisión llama la atención el efecto en los primeros días sobre la disminución del volumen plasmático por la distribución del agua hacia el medio intracelular, lo que lleva a la hemoconcentración y su cascada de respuestas agudas. Por otra parte, es discutible el concepto de la exposición a hipoxia crónica; en los dos estudios se refieren a escaladores expuestos progresivamente a la altura del Himalaya, se consideran sus particularidades fisiológicas en comparación con los nativos de estas zonas altas, sobre lo cual todavía hay mucho por estudiar. Esta comparación permite observar la respuesta fisiológica al esfuerzo en hipoxia, con aclimatación a la hipoxia crónica o sin ella, con las características generacionales y rasgos genéticos que les confieren adaptaciones específicas a la altura.

Chapman, Stray-Gundersen y Levine, en 1998 (75), investigaron el modelo de entrenamiento *high-low* en un grupo de 39 corredores universitarios (27 hombres, 12 mujeres) divididos en respondedores ($n=17$) y no respondedores ($n=15$) de entrenamiento en la altura sobre la base del cambio en el nivel del mar y un tiempo de ejecución determinado antes y después de 28 días viviendo en altitud moderada (2.500 msnm) y entrenamiento en la altitud baja (1.250 msnm). Además, 22 corredores de élite se examinaron prospec-

tivamente para confirmar la importancia de estos factores en una población separada.

Se midió la concentración de eritropoyetina en plasma y la de hemoglobina a nivel del mar, antes del entrenamiento en la altura, después de 30 horas y de 14 días de exposición a 2.500 m, y el regreso al nivel del mar, en estado de reposo y en ayunas. En el análisis retrospectivo, los respondedores mostraron un aumento significativamente mayor en la concentración de eritropoyetina después de 30 horas en la altura, en comparación con los no respondedores. Después de 14 días en la altitud, la eritropoyetina era más elevada en los respondedores, pero no fue significativamente diferente de los valores del nivel del mar en los no respondedores.

La respuesta de la eritropoyetina condujo a un aumento significativo en el volumen total de glóbulos rojos y VO_2 máximo en los respondedores: en cambio, los no respondedores no presentaban una diferencia en el volumen total de glóbulos rojos o VO_2 máximo después del entrenamiento en la altura. Los no respondedores presentaron una disminución significativa de la velocidad de intervalo de entrenamiento en la altura, para lograr así un menor consumo de O_2 durante esos intervalos, en comparación con la respuesta. Los aumentos agudos en eritropoyetina y VO_2 máximo fueron significativamente mayores en la cohorte prospectiva de respondedores, en comparación con los

pacientes que no responden, a la formación de altitud. Se concluyó que los atletas que responden al entrenamiento a la altura mejoran considerablemente el rendimiento, y tienen un incremento significativo en la concentración de eritropoyetina, que permite mantener la velocidad en el entrenamiento en la altitud moderada y baja.

Los contrastes encontrados en esta investigación evidencian la variabilidad individual, por la diferencia significativa entre los grupos en la respuesta a la exposición altitudinal y el comportamiento de la aclimatación con las adaptaciones fisiológicas y hematológicas, que mostraron diferencias en la respuesta pico de la eritropoyetina; es importante observar que el aumento significativo en la concentración de eritropoyetina no siempre aumenta el volumen total de glóbulos rojos, en donde entra en juego el mecanismo de la eritropoyesis efectora a la altitud.

En otro estudio por Ri-Li (76), se midió la concentración en sangre de la eritropoyetina en 48 pacientes (32 hombres y 16 mujeres) a nivel del mar y después de 6 y 24 horas a altitudes simuladas de 1.780, 2.085, 2.454, y 2.800 m. La eritropoyetina aumentó significativamente después de seis horas en todas las altitudes y continuó aumentando después de 24 horas a 2.454 y 2.800 m, aunque no a 1.780 o 2.085 m. El aumento en la eritropoyetina varió en forma importante entre los individuos, desde -41 hasta 400 % después de 24 horas a 2.800 m.

Estos datos sugieren que:

1. el aumento de la altitud inducida por eritropoyetina depende de la "dosis": altitudes de 2,100 a 2,500 m o mayores, parecen ser un umbral para la estimulación de liberación sostenida de eritropoyetina en la mayoría de los sujetos;
2. la aclimatación a corto plazo puede restaurar la oxigenación del tejido renal y frenar el aumento de eritropoyetina en las altitudes más bajas; y
3. hay una importante variabilidad individual en la respuesta eritropoyética a la altitud, que se explica sólo en parte por factores fisiológicos, como los que reflejan la distribución de O₂ en los tejidos productores de eritropoyetina.

En 2009, Bonneti y Hopkins (77) hicieron un metaanálisis de los efectos sobre el rendimiento y las medidas fisiológicas relacionadas con la adaptación, siguiendo seis protocolos de hipoxia natural o artificial: vivir y entrenar en lo alto (LHTH); vivir en lo alto y entrenar en lo bajo (LHTL); vivir en lo alto y entrenar en lo bajo (LHTL) artificialmente, con exposición diaria a periodos de hipoxia largos y continuos (8 a 18 horas), cortos y continuos (1,5 a 5 horas) o cortos e intermitentes (menos de 1,5 horas); o vivir en lo bajo y entrenar en lo alto artificialmente (LHTH), con 51 estudios elegidos con deportistas

élite y subélite, que en resumen reportaron que sobre los mediadores fisiológicos eritropoyéticos, proporcionan poca información, el LHTL natural ofrece el mejor protocolo para optimizar la capacidad de resistencia de ambas categorías, mientras que algunos protocolos artificiales son eficaces solo para el grupo sub élite.

Este último estudio de investigación es reportado en la literatura científica internacional, como la primera revisión metaanalítica sobre los efectos que se obtienen en el rendimiento deportivo con las estrategias metodológicas de los seis protocolos para vivir y entrenar en ambientes de hipoxia natural o artificial. Los investigadores se centraron en los efectos fisiológicos, generados como cambio frente a las diferentes exposiciones altitudinales, mas no los efectos que de estos podían derivarse en las capacidades de los deportistas para el rendimiento competitivo en los deportes específicos; tampoco son claros en la descripción de las mismas formas de entrenamiento, condiciones de vida en relación con la altura e, incluso, las mismas formas experimentales y de control que tuvieron los estudios elegidos; aunque mencionan características selectas de deportistas élites y subélite, no puede deducirse el efecto particular en el entrenamiento-rendimiento de los deportistas por grupos de deportes.

De esta revisión se concluye que, en general, hay disponible una considerable cantidad

de estudios experimentales sobre la metodología del entrenamiento con diferentes procesos de acomodación, aclimatación y adaptación altitudinal, en los cuales se evidencia el papel de los procesos eritropoyesis-eritropoyetina-efectores, con importantes variaciones interindividuales. En la comunidad científica hay claridad sobre los periodos de aclimatación previos a la participación en justas deportivas de impacto competitivo a nivel mundial, pero también, se ha contrastado de forma importante los esfuerzos metodológicos sobre el rendimiento deportivo y su preparación, con estrategias de concentraciones deportivas en altura, especialmente para favorecer las condiciones fisiológicas que estimulen una mayor producción de eritropoyetina, para llegar con buenas reservas funcionales a esos niveles de competición. No obstante, los efectos de estos métodos no siempre son los mismos en los deportistas, pues dependen del investigador y del tiempo a la exposición altitudinal. Se debe avanzar más en este tipo de investigaciones, especialmente en los diseños experimentales, para mejorar substancialmente la estructuración de los controles y la observación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Charchabal PD. El entrenamiento en altura de atletas de alto rendimiento. Primera parte. Efe deportes. 2005. Fecha de consulta: 3 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.efdeportes.com/efd82/altura.htm>.
2. Faiss R, Girard Olivier, Millet Grégoire P. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med* [revista en internet] 2013; 47:i45-i50. doi:10.1136/bjsports-2013-092741. Fecha de consulta 10 de enero de 2014 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903143/pdf/bjsports-2013-092741.pdf>
3. Wilber RL. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* [revista en internet] 2007;39:1610-24. Fecha de consulta: 3 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805095>.
4. Poortmans J. Transporte de oxígeno y adaptaciones metabólicas durante el ejercicio en altitud. *Cuadernos de Atletismo.* 1.984; 85(15):13-19.
5. Hollmann W. The historical development of altitude training and current medical knowledge. *New Studies in Athletics.* 1994;94:7-13.
6. Pérez Barroso A. Entrenamiento en altitud. Madrid: Asociación Atlética Moratala- Archivo técnico; 2005. Fecha de consulta: 3 de julio de 2013. Disponible en: http://www.aamoratalaz.com/index.php?option=com_content&view=article&id=43&Itemid=46.
7. Pauhd JF. Entrenamiento de medio fondo en altitud. *Cuadernos de Atletismo.* 1984;85(15):47-54.
8. Stephan H. Rendimiento en altitud y rendimiento al volver a nivel del mar. *Cuadernos de Atletismo.* 1984;85:87-96.
9. Stephan H. Intéret d'une préparation en altitude pour les coureurs de demi-fond. *Amicale Entrenateurs Francaises Atletisme.* 1992;92:12-4.
10. Terrados N. El entrenamiento en altitud. *Infocoes.* 1994;96:26-38.
11. Terrados N, Gutiérrez A. Fisiología de la actividad física y el deporte. Barcelona: Interamericana; 1992. p. 286, 288, 290.
12. Terrados-Cepeda, N. Fisiología del ejercicio en altitud. En: González-Gallego J. Fisiología de la actividad física y del deporte. Barcelona: Interamericana, 1992. p. 287-98.
13. Richmond T, Chohan M, Barber D. Turning cells red: Signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol.* 2005;15:146-55

14. Delanghe J, Bollen M, Beullens M. Testing for recombinant erythropoietin. *Am J Hematol.* 2008;83:237-41.
15. Alegre A, García-Saenz, R. Giraldo, P. Remacha, A. De la Rubia, J. Steegmann. Eritropoyetina en hematología. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
16. Dissypris E, Krants Sanford B. Erythropoietin: Regulation of erythropoiesis and clinical use. En: Thomas AJ. *Advances in pharmacology.* San Diego, California: Academic Press; 1990. p. 127-40.
17. Sherwood JB, Carmichael LD, Goldwasser E. The heterogeneity of circulating human serum erythropoietin. *Endocrinology (Baltimore).* 1988;122:1472-5.
18. Cotes PM. Immunoreactive erythropoietin in serum. I. Evidence for the validity of the assay method and the physiologic relevance of estimates. *Br J Haematol.* 1982;50:427-38.
19. Beru N, McDonald J, Lacombe C, Goldwasser E. Expression of the erythropoietin gene. *Mol Cell Biol.* 1986;6:2571-5.
20. Lee R, Bithel L, Foerster T. *Wintrobe. Hematología clínica.* Buenos Aires: Intermedica; 1999.p123-5
21. Miale J. *Hematology: Laboratory medicine.* Barcelona: Reverté; 1985.p 9-10, 20-27
22. Valdivia A, Martínez G. La eritropoyetina un neuroprotector potencial. *Revista Cubana de Farmacia.* [revista en internet] 2007 Fecha de consulta: 9 de julio de 2013. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=51776&id_seccion=742&id_ejemplar=5242&id_revista=59.
23. Dita L, Mendoza I, Gómez R, García E, Cruz L, Núñez A. La eritropoyetina: de la eritropoyesis a la cardioprotección. *Medi Sur.* [revista en internet] 2010;8:63-71. Fecha de consulta: 18 de julio de 2013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2010000400010&lng=es.
24. Olivier Girard, Hakim Chalabi, Could altitude training benefit team-sport athletes? *Br J Sports Med.* [revista en internet] 2013; Fecha de consulta 10 de enero de 2014 ; 47(Suppl 1): i4-i5.doi: 10.1136/bjsports-2013-092807. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903308/pdf/bjsports-2013-092807.pdf>
25. Gore Christopher J, Aughey Robert J, Bourdon Pitre C, Garvican-Lewis Laura A, Soria Rudy, Jimenez Claros Jesus C et al. Methods of the international study on soccer at altitude 3600 m. *Br J Sports Med.* [revista en internet] 2013;

- Fecha de consulta 10 de enero de 2014 ; 47(Suppl 1): i80–i85. doi: 10.1136/bjsports-2013-092770
26. McSharry Patrick E, Effect of altitude on physiological performance: a statistical analysis using results of international football games. *BMJ*. [revista en internet] 2007; Fecha de consulta 10 de septiembre de 2013; 335(7633): 1278–1281. doi: 10.1136/bmj.39393.451516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151172/>
 27. Bailey D, Davies B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: A review. *Br J Sports Med*. [revista en internet] 1997; Fecha de consulta: 21 de septiembre de 2013; 31:183-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1332514/pdf/brjmed00003-0019.pdf>
 28. Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bärtsch P, Subudhi AW. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Br J Sports Med*. 2012;46:792-5. doi: 10.1136/bjsports-2012-091231.
 29. Levine BD, Stray-Gundersen J, Mehta RD. Effect of altitude on football performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(Suppl.1):76-84.
 30. Weil WM, Glassner PJ, Bosco JA 3rd. High-altitude illness and muscle physiology. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65:72-7.
 31. Oviedo V. Entrenamiento en altura como método para mejorar el rendimiento a nivel del mar. Fecha de consulta: 1° de julio de 2013. Disponible en: www.una.ac.cr/maestria_salud/entrenamientoenaltura.doc.
 32. Levine BD, Stray-Gundersen J. The effects of altitude training are mediated primarily by acclimatization, rather than by hypoxic exercise. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:75-88.
 33. León Velarde F. Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull. Inst. fr. études andines*. 1.990: 19(2): 443-453. Disponible en: [http://www.ifeanet.org/publicaciones/boletines/19\(2\)/443.pdf](http://www.ifeanet.org/publicaciones/boletines/19(2)/443.pdf)
 34. Donato HFH. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. 2006. Fecha de consulta: 12 de junio de 2013. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v66n1/v66n1a13.pdf>.
 35. Cacic Daniel Limi, Hervig Tor, Seghatichian Jerard, Blood doping: The flip side of transfusion and transfusion alternatives, *Transfusion and Apheresis Science*, 2013; 49(1): 90-94, Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050213001730>.

36. Peces R. Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias pero persisten las dudas. *Revista Española de Nefrología*. 2003; 22:295-297
37. Peces R. Anticuerpos anti-eritropoyetina recombinante. *Revista Española de Nefrología*. 2003;23: 10-12
38. Beullens M, Delanghe JR, Bollen M. False-positive detection of recombinant human erythropoietin in urine following strenuous physical exercise. *Blood*. 2006;107:4711-3.
39. Pascual JA, Belalcázar C, Gutiérrez R, Llop E, Segura J. Recombinant erythropoietin and analogues: A challenge for doping control. *Ther Drug Monit*. 2004;26(2):175-9.
40. Roca AL. Los nuevos delitos relacionados con el dopaje. 2007. *Revista Electrónica de Ciencia Penal y Criminología*. RECPC 09-08.2007;(09-08): p. 08:1-08:60
41. Dvorkin M, Cardianali D, Lermoli R. *Best & Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010. p. 377
42. Wilmore J, Castill D. *Fisiología del esfuerzo y del deporte*. 6ª edición. Barcelona: Pardotribo; 2007. p. 200
43. Lodish Harvey, Berk Arnold, Matsudaira Paul, Kaiser Chris A, Krieger Monty, Scott Matthew P et al. *Biología celular y molecular*. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
44. Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5680-4.
45. Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, et al. Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J*. 2005;19:1009-11.. Fecha de consulta: 4 de septiembre de 2013. Disponible en: <http://www.fasebj.org/content/early/2005/05/28/fj.04-2304fje.long>
46. Forsythe J A, Jiang B H, Iyer N V, Agani F, Leung S W, Koos R D, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996; 16(9): 4604–4613. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC231459/pdf/164604.pdf>
47. Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Molecular Pharmacology*. 2006. Fecha de consulta: 9 de agosto de 2013. Disponible en:

<http://molpharm.aspetjournals.org/content/70/5/1469.full.pdf+html>

48. Abellan M. Estudio en poblaciones seleccionadas de la fiabilidad de nuevos protocolos de detección de consumo de hormonas recombinantes (HGH y EPO) [tesis doctoral]. Barcelona: Departament de ciències experimentals i de la salut. Programa de doctorat en ciències de la salut i de la vida. Universitat Pompeu Fabra (UPF); 2006. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/7103/tras.pdf?sequence=1>
49. Peñuela BO, Gómez RL. Eritropoyetina: más allá de la proliferación y maduración eritroide. *Revista Médica*. 2010;18:67-76. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2013. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562010000100007&script=sci_arttext.
50. Ribatti D, Vacca A, Roccaro A M, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:891-6.
51. Boer AK, AL Drayer, Rui H, Vellenga E. Prostaglandin-E2 enhances EPO-mediated STAT5 transcriptional activity by serine phosphorylation of CREB. *Blood*. [revista en internet] 2002;100:467-73. Fecha de consulta: 26 de octubre de 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091337>.
52. Marsden J. Erythropoietin measurement and clinical applications. *Annals of Clinical Biochem*. [revista en internet] 2006. Fecha de consulta: 10 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536911>.
53. Gonzales GF, Contribución a la hematología en poblaciones nativas de altura *Acta. Andina* 1998; 7(2) : 105-130
54. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. Erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1319-25.
55. León-Velarde F, Mejía O. Gene expression in chronic high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2008;9:130-9.
56. León-Velarde F, Monge CC, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE. Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol*. 1991;19:257-60.
57. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, *et al*. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6:147-57.
58. Reynafarje Hurtado C. La adaptación a las grandes alturas: contribución

- peruana a su estudio. Lima: Propaceb; 1990. p. 389
59. Robinson C. The effect of altitude training on aerobic and anaerobic performance in men. Submitted as partial completion of the requirements for graduation as a University Honors Scholar. 2007. Exercise Physiology 496 Senior Thesis. Fecha de consulta: 4 de septiembre de 2013. Disponible en: http://wvusolar.wvu.edu:8881/exlibris/dtl/d3_1/apache_media/L2V4bGlicmlzL2R0bC9kM18xL2FwYWw-NoZV9tZWRRpYS8xNTY5MQ==.pdf.
 60. Friedmann B, Frese F, Menold E, Kauper F, Jost J, Bärtsch P. Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br J Sports Med.* [revista en internet] 2005;39:148-53. Fecha de consulta: 4 de septiembre de 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1725156/pdf/v039p00148.pdf>
 61. Chapman RF, Stickford JL, Levine BD. Altitude training considerations for the winter sport athlete. *Exp Physiol.* 2010;95:411-21. doi: 10.1113/exp-physiol.2009.050377.
 62. Saunders PU, Pyne DV, Gore C. Endurance training at altitude. *High Alt Med Biol.* 2009;10:135-48
 63. Baker A. Medicina del ciclismo. Barcelona: Paidotribo; 2002. pp. 99,153
 64. Chapman Robert F. The individual response to training and competition at altitude. *Br J Sports Med.* [revista en internet] 2013; 47(Suppl 1): i40-i44.doi: 10.1136/bjsports-2013-092837.
 65. West JB. Respiratory and circulatory control at high altitudes. *J Exp Biol.* [revista en internet] 1982;100:147-57. Disponible en: <http://jeb.biologists.org/content/100/1/147.full.pdf>
 66. Firman G. Fisiología del ejercicio. 2009 .Fecha de consulta: 9 de julio de 2013. Disponible en: http://www.intermedicina.com/Avances/Interes_General/AIG05.pdf.
 67. Weston AR, Mackenzie G, Tufts MA, et al. Optimal time of arrival for performance at moderate altitude (1700 m). *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(2):298-302.
 68. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. 344-470
 69. Faura J.Ramos J, Reynarje C, English E, Finne P, Finch C. Effect of altitude on erythropoiesis. *Blood.* [revista en internet] 1969;33(5):668-676 Fecha de consulta: 31 de julio de 2013. Disponible en: <http://bloodjournal.org/content/33/5/668.fulltext.pdf+html>

70. Schmidt W, Spielvogel H, Eckardt KU, Quintela A, Peñaloza R. Effects of exercise on plasma erythropoietin in natives living permanently at high altitude. *Pathophysiology and pharmacology of erythropoietin*. 1992. p. 125-132.
71. Savourey G, García N, Besnard Y, Guinet A, Hanniquet AM, Bittel J. Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: Cardio-ventilatory and haematological changes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;73:529-35.
72. Robert F. Chapman, James Stray-Gundersen, Benjamín D. Levine, Epo production at altitude in elite endurance athletes is not associated with the sea level hypoxic ventilatory response, *Journal of Science and Medicine in Sport* [revista en internet] 2010,13 (6): 624-629. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1440244010000356>
73. Wilber R, Stray-Gundersen J, Levine B. Effect of Hypoxic "Dose" on Physiological. Responses and Sea-Level Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007, 39(9):1590-1599
74. Volker H. Haase, Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors, *Blood Reviews* [revista en internet] 2013, 27 (1): 41-53 Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X12000847>
75. Chapman R, Stray-Gundersen, Levine B. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol*. [revista en internet] 1998. Fecha de consulta: 26 de octubre de 2013. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/jap/85/4/1448.full.pdf>
76. Ri-Li GS, Witkowski Y, Zhang C, Alfrey M, Sivieri T, Karlsen GK, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Psychol*. [revista en internet] 2001. Fecha de consulta: 26 de octubre de 2013. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/92/6/2361.full>
77. Bonetti D, Will G. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia. *Sports Med*. 2009;39:107-27.